

THESIS

MARBURG

1968

STUDIEN ZUR VERWERTUNG PARENTERAL ZUGEFÜHRTER AMINOSÄURE-LÖSUNGEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Frithjof Henner Drücke
aus 3570 Kirchhain/Bz. Kassel

Marburg 1968

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg

STUDIEN ZUR VERWERTUNG PARENTERAL ZUGEFÜHRTER AMINOSÄURE-LÖSUNGEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Frithjof Henner Drücke
aus 3570 Kirchhain/Bz. Kassel

Marburg 1968

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der
Universität Marburg am 21. 11. 1968

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. W. Straub
Referent: Prof. Dr. H. G. Knauff
Correferent: Prof. Dr. G. A. Martini

Inhaltsverzeichnis

=====

Seite

Einleitung

Methodik

a) Geprüfte Aminosäurelösungen	4
b) Versuchspersonen	7
c) Diät	7
d) Durchführung der Versuche und Gewinnung der Untersuchungsflüssigkeit	8
e) Quantitative Bestimmung der Aminosäuren und des Ammoniaks	8
f) Berechnung	11

Ergebnisse

I	Aminosäurelösung A	12
II	Aminosäurelösung B	16
III	Sorbitlösung	22

Diskussion	22
------------	----

Zusammenfassung	26
-----------------	----

Literaturangabe	28
-----------------	----



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Einleitung:

Seitdem synthetisch hergestellte Aminosäuren die willkürliche Zusammenstellung jeder gewünschten Infusionslösung erlauben, wurden die früher viel verwendeten Proteinhydrolysate allmählich aus der Klinik verdrängt. Diese enthielten die einzelnen Aminosäuren in gleicher Zusammensetzung wie das native Protein. In den heute üblichen Lösungen sind gewöhnlich nur die essentiellen Aminosäuren in einer am sog. Bedarfsminimum nach ROSE (24 - 51) orientierten Menge und daneben gelegentlich preisgünstige Aminosäuren wie Glycin oder Alanin als unspezifischer "Stickstoffdonator" enthalten. Man verspricht sich davon einen besseren Proteinaufbau bei geringerer Belastung des Organismus.

An diesem Vorgehen ist jedoch eine gewisse Kritik angebracht. Zunächst ist das der Lösung zugrundegelegte "Bedarfsminimum" keine konstante Größe. ROSE (49 - 53) ermittelte es durch Auslassen einer einzelnen essentiellen Aminosäure aus einem sonst vollwertig zusammengestellten Nahrungsgemisch. Dann stellte er fest, welche Menge von dieser Aminosäure zugesetzt werden mußte, um die Patienten im Stickstoffgleichgewicht zu halten. Da der Körper über keine großen Vorräte an freien Aminosäuren verfügt, ist die Aminosäureutilisation bereits beeinträchtigt, wenn alle notwendigen Aminosäuren zwar in ausreichender Menge, aber zu verschiedener Tageszeit dargeboten werden (9,12,13,68). Die nichtessentiellen Aminosäuren sind für Stoffwechsel und Proteinsynthese genau so nötig wie die essentiellen Aminosäuren (3). Werden nur essentielle Aminosäuren zugeführt, dann wird ein Teil davon zum Aufbau fehlender, nichtessentieller Aminosäuren verbraucht, und zwar auf verlustreiche und unökonomische Weise unter starkem Anstieg des Kalorienverbrauches (28, 50, 52). Damit wird eine Zufuhr, die sich nur an dem auf die geschilderte Weise ermittelten Bedarfsminimum orientiert, problematisch. Andere Autoren kommen zu anderen Bedarfsminima als

ROSE (6, 19, 33-39, 42, 46, 51, 62, 64, 65).

Ferner ist zu bedenken, daß nicht nur die Proteinsynthese, sondern bereits die dieser vorausgehende Aminosäureaufnahme in die Zelle an ein physiologisches Verhältnis der einzelnen Substanzen zueinander gebunden ist. (11, 18, 47, 54). Dieses Verhältnis kann nicht nur durch das Fehlen, sondern auch durch übermäßige Zufuhr einzelner Aminosäuren empfindlich gestört werden (4, 15, 20, 22, 39, 54, 56, 57). Sowohl für den freien Gesamtstickstoff, als auch für sämtliche Einzelaminosäuren gilt das Gesetz der Homöostase (18, 63). Wird der physiologisch einregulierte Wert einer einzelnen Aminosäure erheblich verändert, dann werden Konkurrenzen und Antagonismen zwischen den verschiedenen Substanzen wirksam, die ihre Aufnahme und Verwertung beeinträchtigen (3, 17, 18, 30, 32, 54). Im Modell sehen wir dies bei gewissen angeborenen Stoffwechselstörungen, bei denen das starke Überwiegen einzelner Aminosäuren den Stoffwechsel auch der anderen Substanzen beeinträchtigt (3). Der riesige Überschuß Glycin in den meisten heutigen Infusionslösungen ist sicherlich nicht nur als sonst bedeutungsloser und voll nutzbarer "Stickstoffträger" anzusehen. Übermäßige Zufuhr einer einzelnen Aminosäure kann nämlich den Spiegel zahlreicher anderer Aminosäuren aus dem Gleichgewicht bringen und zu schweren u.U. tödlichen Störungen führen (39 - 40). Zulage von Glycin zu einer sonst ausreichenden Caseindiät führte am Versuchstier zu sofortiger Reduktion des Wachstums (10). Möglicherweise hängt die schlechte Verträglichkeit und unbefriedigende Wirksamkeit handelsüblicher Infusionslösungen mit einer Störung der Homöostase der Körperflüssigkeit zusammen. Auch die unphysiologischen d-Aminosäuren der heutigen Präparate stellen eine unnötige Belastung dar, da sie vom Körper zunächst in reine l-Form gebracht werden müssen. Dies ist nicht bei allen Substanzen verlustlos und mit ausreichender Geschwindigkeit möglich (48). Abgesehen davon können die Transportsysteme des Organismus durch d-Aminosäuren aus dem Gleichgewicht gebracht werden (3).

Das Blutplasma und die damit kommunizierende Extrazellulärflüssigkeit sind der physiologische Aminosäurepool, aus dem die Körperzellen die jeweils benötigten Aminosäuren in richtigem Verhältnis entnehmen.

Ginge man bei der Zusammensetzung einer künstlichen Aminosäurelösung von der Zusammensetzung dieser Flüssigkeit aus, dann hätte man zunächst die Gewähr, daß dadurch die Homöostase des Plasmas nicht gestört wird. Dem Organismus wird ferner die mit der Elimination übermäßig und unnötig zugeführter und der Nachbildung fehlender Aminosäuren verbundene Stoffwechselbelastung abgenommen. Dies wäre bei stark geschwächten Patienten, bei Patienten, bei denen die Stoffwechselleistung der Leber beeinträchtigt ist oder bei denen eine Niereninsuffizienz eine optimale Ausnutzbarkeit des zugeführten Stickstoffes erfordert, von Vorteil. Allerdings muß beachtet werden, daß die Aminosäurezusammensetzung der Zelle nicht mit der der extrazellulären Flüssigkeiten übereinstimmt (5, 66). Die verschiedenen Körperzellen entnehmen unterschiedliche Aminosäuremengen aus dem Pool der Plasmaamino-säuren und reichern sie an. Würde der Aminosäureumsatz oder die Protein-synthese z. B. durch die Aminosäurezufuhr erheblich stimuliert, dann könnten einige, dazu besonders wichtige Aminosäuren später schneller und tiefer abfallen als andere, womöglich unter ihren Ausgangswert. Eine "ideale" Aminosäurelösung sollte daher neben dem statischen Gesichtspunkt der Plasmahomöostase auch den dynamischen Gesichtspunkt unterschiedlicher Stoffwechselraten berücksichtigen. Dazu ist jedoch eine genaue Kenntnis des weiteren Schicksals der infundierten Aminosäuren im Organismus notwendig. Da am Menschen nur die Plasmaamino-säuren einer direkten Untersuchung zugänglich sind, ist man darauf angewiesen, diese auch im zeitlichen Verlauf genau zu verfolgen und sekundäre Konzentrationsänderungen mit zur Beurteilung heranzuziehen. Die zweckmäßigste Zusammensetzung einer Infusionslösung läßt sich daher nur aus langwierigen empirischen Erfahrungen in Näherung ermitteln, nicht aber auf Grund theoretischer Bedarfsminima voraussagen. Das Verhalten der einzelnen Plasmaamino-

Lösungen verließ man sich auf den klinischen Eindruck oder beschränkte sich auf die Bestimmung der Stickstoffbilanz oder der Aminosäureausscheidung im Harn (1, 2, 7, 8, 45). Unsere Untersuchungen verfolgen dagegen den Spiegel aller einzelnen freien Plasma-Aminosäuren im zeitlichen Verlauf nach Zufuhr einer handelsüblichen Aminosäurelösung, sowie einer von uns nach dem natürlichen Aminosäurespektrum des Plasmas zusammengestellten Versuchslösung gleichen Stickstoffgehaltes. Während die handelsüblichen Lösungen die meisten Aminosäuren als Racemate enthalten, haben wir die physiologischen l-Aminosäuren bevorzugt.

M e t h o d i k :

=====

a) geprüfte Aminosäure-Lösungen:

Es wurden eine handelsübliche und eine von uns zusammengestellte Aminosäurelösung miteinander verglichen. Die erstere, Steramin-S der Fa. Braun, Melsungen, im Folgenden als Aminosäurelösung A bezeichnet, enthielt pro Liter 550 mMol = 50,2 gr Aminosäuren. Die essentiellen Aminosäuren: Isoleucin, Methionin, Phenylalanin, Threonin, Tryptophan und Valin sind in dl-Form, Arginin, Leucin und Lysin in reiner l-Form in dieser Lösung vorhanden. Dreiviertel des Gesamt- α - Aminostickstoffes stammt aus Glykokoll. Die Lösung enthält als zusätzlichen Kalorienträger 100 gr Sorbit pro Liter. Der Zuckeralkohol Sorbit wird aus herstellungstechnischen Gründen den zusammen mit den Aminosäuren schlecht sterilisierbaren Monosacchariden vorgezogen (16). Die genaue Zusammenstellung von Lösung A geht aus Tabelle I hervor.

Die von uns zusammengestellte Aminosäurelösung, im Folgenden als Aminosäurelösung B bezeichnet, enthielt die einzelnen Aminosäuren im gleichen Verhältnis, wie sie im Blutplasma vorkommen, sie wurde aus reinen l-Aminosäuren zusammengestellt. Wir benutzten dazu unsere früher ermittelten Werte (22, 26). Bei den wenigen Aminosäuren, die wir aus methodischen Gründen früher nicht exakt bestimmen konnten, wurden Literatur-

Aminosäuren	Lösung A		Lösung B	
	g/l	mMol/l	g/l	mMol/l
Alanin	-	-	4,31	48,37
Arginin	1,20	6,88	1,78	8,44
Asparagin	-	-	3,31	25,05
Cystin	-	-	1,10	4,57
Glutamin	-	-	9,75	66,71
Glutaminsäure	-	-	1,63	11,07
Glykokoll	31,25	416,27	2,15	28,63
Histidin	-	-	3,40	17,74
Isoleucin	1,69	12,88	1,54	11,73
Leucin	2,69	20,50	3,08	23,47
Lysin	3,34	22,84	2,50	17,10
Methionin	2,75	18,42	0,57	3,81
Ornithin	-	-	1,02	6,04
Phenylalanin	2,29	13,86	2,90	17,55
Prolin	-	-	4,36	37,86
Serin	-	-	1,55	14,74
Taurin	-	-	1,40	11,18
Threonin	1,69	14,18	2,22	18,63
Tryptophan	1,00	4,89	2,38	11,65
Tyrosin	-	-	0,41	2,26
Valin	2,29	19,54	4,89	41,74
Essentielle AS	17,74	127,11	20,08	145,68
Gesamt AS-Menge	50,19	550,26	56,25	428,34
Sorbit	100,00		100,00	

Tab. 1) Aminosäurezusammensetzung der verwendeten Infusionslösungen in g/l und mMol/l. Lösung A enthält nur die essentiellen Aminosäuren, Arginin und eine größere Menge Glycin, Lösung B enthält alle wichtigen physiologischen Aminosäuren in der im Plasma vorkommenden Relation und Taurin. Beide Aminosäurelösungen enthalten ferner 10% Sorbit.

angaben ergänzend herangezogen (14, 61). Tyrosin mußte wegen seiner schlechten Löslichkeit teilweise durch Phenylalanin ersetzt werden, α -Aminobuttersäure und Citrullin blieben aus preislichen Gründen unberücksichtigt. Die Gesamtmenge betrug 428 mMol, das entspricht 56,3 gr. Aminosäure pro Liter. Gewichtsmäßig wurde also etwas mehr, auf molarer Basis etwas weniger zugeführt als mit Lösung A. Der Anteil der essentiellen Aminosäuren betrug 20 gr pro Liter und lag damit etwas höher als bei Aminosäurelösung A. Aus Vergleichsgründen wurden auch der Lösung B 10% Sorbit zugesetzt und etwas Taurin. Die genaue Zusammensetzung der Lösung B geht ebenfalls aus Tabelle I hervor.

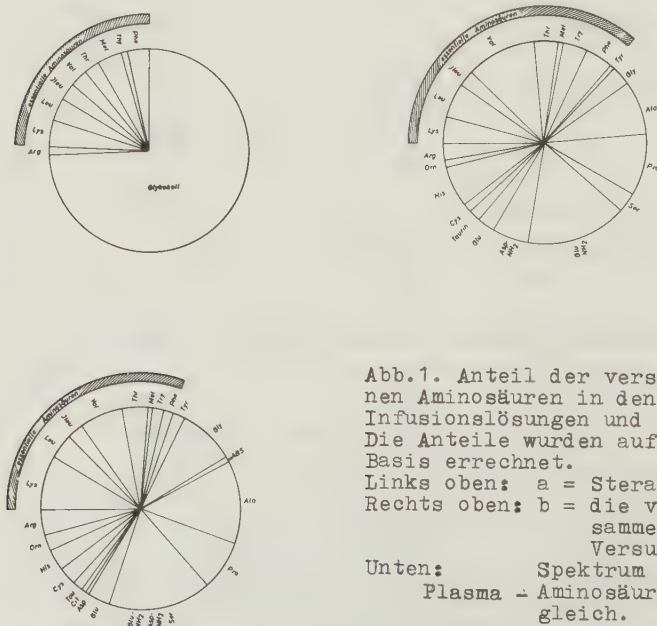


Abb.1. Anteil der verschiedenen Aminosäuren in den geprüften Infusionslösungen und im Plasma. Die Anteile wurden auf molarer Basis errechnet.
Links oben: a = Steramin-S-Lösg.
Rechts oben: b = die von uns zusammengestellte Versuchslösung.
Unten: Spektrum der freien Plasma - Aminosäuren zum Vergleich.

Abb. 1 läßt das Aminosäuremuster beider Lösungen überblicken. Man erkennt im Spektrum der Lösung A das einseitige Überwiegen von Glykokoll (Abb. 1a), während das Aminosäuremuster der Lösung B (Abb. 1b) weitgehend mit dem natürlichen Spektrum der freien Plasmaamino-säuren (Abb. 1c) übereinstimmt.

Zum Vergleich wurde in Vorversuchen eine reine Sorbitlösung gleichen Prozentgehaltes ohne Aminosäurezusatz ebenfalls geprüft.

b) Versuchspersonen:

Unsere Untersuchungen wurden an 15 normalen stoffwechselgesunden Versuchspersonen durchgeführt. Sechs Probanden bekamen Lösung A, sechs Probanden bekamen Lösung B, drei Probanden bekamen die Sorbitlösung. Es handelte sich stets um normalgewichtige Patienten im Alter von 19 bis 50 Jahren (Durchschnittsgewicht 66 kg). Die sorgfältige internistische, röntgenologische und laboratoriumsmäßige Durchuntersuchung zeigte keinen Hinweis auf das Bestehen einer organischen Erkrankung. Alle Versuchspersonen erhielten während der Versuchszeit keine Medikamente. Die Verträglichkeit der verwendeten Lösung war zuvor an einer größeren Zahl Versuchspersonen und an Patienten mit verschiedensten Erkrankungen klinisch geprüft worden.

c) Diät:

Sämtliche Probanden erhielten zwei Tage vor Versuchsbeginn und an den Versuchstagen eine genau berechnete Standard-Diät mit 40 g tierischem und 20 g pflanzlichem Eiweiß pro Tag. Es wurde darauf gesehen, daß die Versuchspersonen ihre Mahlzeiten stets zur gleichen Tageszeit einnahmen, daß die Verteilung der zugelassenen Proteinmenge auf die einzelnen Mahlzeiten die gleiche blieb und daß sich auch die Art der Nahrungsmittel nicht änderte. Die Versuche wurden einheitlich morgens zur gleichen Uhrzeit begonnen. Vor Versuchsbeginn bekamen die nüchternen Patienten lediglich ein kleines Frühstück mit einem Brötchen, 10 g Butter und etwas Kaffee ohne Milch. Die

nächste Mahlzeit wurde erst nach der letzten Blutabnahme gegeben.

d) Durchführung der Versuche und Gewinnung der Untersuchungsflüssigkeit:

Die erste Blutabnahme (O-Wert) geschah kurz vor Beginn der Infusion. Die Versuchspersonen bekamen einheitlich 5 ml der geprüften Lösung pro kg Körpergewicht, das ergibt eine Aminosäuremenge von 0,226 g Aminosäuren pro kg oder ein Durchschnitt von 17,6 g Aminosäuren pro Versuchsperson. Die Infusion wurde so eingestellt, daß die gesamte Menge in 75 Minuten eingelaufen war. Eine Minute nach Abnahme der Infusion wurde am anderen Arm die zweite Blutprobe entnommen. Die dritte Blutprobe wurde eine Stunde, die vierte Blutprobe drei Stunden nach Beendigung der Infusion gewonnen. Zur Analyse wurden jeweils 30 ml Cubitalvenenblut benötigt.

e) Quantitative Bestimmung der Aminosäuren des Harnstoffes und Ammoniaks:

Die Aufbereitung des Blutes geschah nach einem von Knauff und Mitarbeitern früher beschriebenen Schema (24, 25, 27). Wir haben lediglich die Acetonenteiweißung zugunsten einer etwas weniger aufwendigen Enteiweißung mit 20% Trichloressigsäure aufgegeben. Die Aminosäureausbeute ist dabei für einige Substanzen etwas höher. Etwaige Verluste wurden durch Zugabe eines Norleucinstandards vor der Aufbereitung erfaßt. Durch diese methodische Änderung sind unsere jetzigen Nüchternwerte nicht voll den Werten früher von Knauff und Mitarbeitern untersuchter Kollektive vergleichbar (23, 24, 26). Zur Bestimmung der freien Plasmaamino-säuren werden etwa 20 bis 30 ml Blut benötigt, die in einem mit Thrombocid benetzten Glasgefäß aufgefangen wurden. Die Formelemente wurden sofort abzentrifugiert. Die Fällung der Plasmaproteine erfolgte in einem gekühlten Zentrifugenbecher mit der gleichen Menge Trichloressigsäure. Der Eiweiß- und Salzniederschlag wurde abzentrifugiert und anschließend durch ein Filterpapier gegeben, mit Trichloressigsäure wurde noch mehrmals nachge-

spült und erneut zentrifugiert. Anschließend wurde die Trichloressigsäure abdestilliert. Die verbleibende wässrige Lösung wurde zur Entfernung der Lipide mit Äther ausgeschüttelt und dann zur Trockene eingeeengt, der Rückstand mit einem Zehntel der ursprünglichen Plasmamenge 0,2 nHCL aufgenommen. Von dieser Lösung wurden 1 ml zur Analyse der basischen Aminosäuren und die gleiche Menge zur Bestimmung der neutralen und sauren Aminosäuren auf die Ionenaustauschersäulen aufgetragen.

Analysengang: Zur quantitativen Bestimmung von Aminosäuren und Harnstoff benutzten wir das von Spackmann, Stein und Moore (41, 60) angegebene elutionschromatographische Verfahren. Zur Trennung der sauren und neutralen Aminosäuren diente eine 120 cm lange, mit einem sauren Kationenaustauscher Amberlite CG 120 III AS gefüllte Glassäule von 9 mm lichter Weite. Die zur Trennung der basischen Aminosäuren verwendeten Säulen hatten bei einer lichten Weite von 6 mm eine Länge von 50 cm. Die kleine Säule zur Trennung der basischen Aminosäuren war mit dem schwach sauren Kationenaustauscher Amberlite ICG 50 gefüllt. Beide Säulen waren mit Heizmänteln umgeben, in denen Wasser zirkulierte.

Durch eine Pumpeneinrichtung wurde das Elutionsmittel zugeführt. Die Elutionsgeschwindigkeit betrug 30 ml in der Stunde. Bis zum Erscheinen des Prolingipfels wurde als Elutionsmittel ein Natrium-Citrat-Puffer von einem PH von 3,1 verwendet; anschließend wurde ein anderer Puffer mit dem PH 5,1 verwendet. Die Einschaltung eines Mischgefäßes ließ den PH-Wert der Lösung jedoch nur allmählich zu diesem Endwert ansteigen.

Dem aus der Säule austretenden Eluat wurde innerhalb eines Kapillarrohres mit konstanter Geschwindigkeit von 15 ml in der Stunde Ninhydrinreagenz zugeführt, so daß ein konstantes Mischungsverhältnis zwischen Eluat und Farbstoffreagenz von 2:1 entstand. Die Puffer-Ninhydrinlösung passierte dann in einem Teflonschlauchsystem zur Farbentwicklung langsam ein siedendes Wasserbad und durch-

floß dann eine Meßküvette mit automatisch arbeitendem Extinktionsschreiber. Dieser sticht alle 40 Sekunden einen gemessenen Extinktionswert auf einen laufenden Papierstreifen. Die so entstandenen Extinktionskurven wurden in üblicher Weise ausplanimetriert.

Bei einem Teil unserer Versuchspersonen wurde ferner der Ammoniakgehalt des Blutes bestimmt. Wir benutzten die von uns etwas modifizierte Diffusionsmethode von Seligson & Hirahara (55) nach Fahey (11). Dabei diffundiert Ammoniak als flüchtige Base aus einer alkalischen in eine saure Lösung und wird dann kolorimetrisch bestimmt. Es wurden jeweils 3- und 4fach Bestimmungen durchgeführt. Als Diffusionsgefäße dienten uns 20 ml-Flaschen, mit einem Glasstopfen verschlossen, in dessen Verlängerung sich an einem Glasstab eine kugelige Auftreibung befand. Diese ragte frei in das Flaschenlumen.

Verfahren: In die Diffusionsgefäße wurde je 1 ml gesättigte K_2CO_3 -Lösung pipettiert. Von dem aus der Cubitalvene entnommenen Blut wurde ein ml in jede Flasche gegeben. Die Flaschen wurden sofort mit dem Glasstopfen verschlossen, nachdem diese vorher mit der kugeligen Auftreibung in $1nH_2SO_4$ getaucht worden waren. Anschließend folgte eine Rotation der Diffusionsgefäße in horizontaler Lage in einem Rotator. Die blutige Flüssigkeit verteilte sich so gleichmäßig an der Gefäßwandung. Dabei erfolgte die Diffusion des Ammoniak aus dem alkalisierten Blut in die Schwefelsäure an den Glasstäben. Nach einer Rotationsdauer von 30 Minuten wurden die Glasstäbe in 2 ml verdünnte Nessler's-Lösung getaucht, die zuvor in Eppendorf-Küvetten pipettiert wurde. Nach weiteren 10 Minuten wurde die optische Dichte bei einer Wellenlänge von 436 nm im Eppendorf - Fotometer abgelesen. Anstelle des Blutes wurde für einen Leerwert (0-Wert im Fotometer) 1 ml Aquabidest in die Diffusionsgefäße pipettiert. Außerdem wurden zur Kontrolle Standard-Ammoniumsulfatlösungen mitbestimmt (24, 25, 27).

f) Berechnung:

Die mittlere quadratische Abweichung wurde in beiden Versuchsreihen nach folgender Formel berechnet (69).

$$S = \frac{\text{Summe der Abweichungsquadrate}}{\text{Anzahl der Freiheitsgrade}}$$

Man bildet zunächst die Summe der Abweichungsquadrate und dividiert diese durch die Anzahl der Freiheitsgrade. (ist n die Anzahl der Beobachtungen, so beträgt die Anzahl der Freiheitsgrade n-1).

Aus dem so gewonnenen Quotienten ist noch die Quadratwurzel zu ziehen.

Bei folgenden Aminosäuren, bei denen drei Stunden nach Beendigung der Versuche gemessene Werte unterhalb oder oberhalb des Nüchternwertes lagen, wurden die Mittelwerte nach folgenden Formeln verglichen. Die Wahrscheinlichkeit wurde mit Hilfe des von Student angegebenen T Testes nachgewiesen.

$$t = \frac{m_a - m_b}{S} \times \sqrt{\frac{n_a \cdot n_b}{n_a + n_b}}$$

Hierbei ist die Größe S nach folgender Formel zu berechnen:

$$S = \sqrt{\frac{S(x_A - m_A)^2 + S(x_B - m_B)^2}{n_A + n_B - 2}}$$

E r g e b n i s s e :

I) Aminosäurelösung A

Die Infusion der handelsüblichen Aminosäurelösungen, die die essentiellen Aminosäuren Isoleucin, Leucin, Lysin, Methionin, Phenylalanin, Threonin, Tryptophan und Valin in dl-Form, sowie dl-Arginin und Glycin enthält, führte zu einem Anstieg dieser Aminosäuren im Plasma. Daneben stieg auch die Konzentration anderer nicht zugeführter Aminosäuren an. Der freie Gesamtaminostickstoff stieg von 2,64 mMol auf 6,18 mMol/l Plasma. Eine Stunde nach Beendigung der Infusion betrug der Gesamtaminostickstoff 3,3 mMol pro Liter. Auch 3 Stunden nach der Infusion war der Ausgangswert nicht ganz erreicht. Die Konzentration des Blutammoniaks schwankte in einem weiten Bereich; im ganzen kam es zu keinem starken Anstieg. Die Harnstoffkonzentration war nicht signifikant verändert.

Bei den Einzelaminosäuren wurden folgende Veränderungen beobachtet (vergl. dazu Abb. 2a-e und Tab. 2). Trotz erheblicher Zufuhr stieg die Konzentration von I s o - l e u c i n während der Infusion nicht wesentlich an. Nach der Infusion sank die Isoleucinkonzentration sogar erheblich unter den Ausgangswert. Isoleucin könnte danach schnell in andere Stoffe überführt werden. Bei L e u c i n wurde zunächst ein Anstieg beobachtet, später ein gleiches Verhalten wie bei Isoleucin, also ein Absinken unter den Ausgangswert.

Auch T h r e o n i n sowie V a l i n und das nicht trennbare C y s t i n zeigten zunächst einen kräftigen Anstieg, dann einen Abfall, bei Threonin bis unter den Ausgangswert.

M e t h i o n i n wurde in unverhältnismäßig großer Menge zugeführt. Der Methioninwert im Plasma stieg dadurch auf das 5-fache des Ausgangswertes und war nach 3 Stunden immer noch doppelt so hoch wie vor der Infusion. Dies verdient besondere Beachtung, da der Methioninwert normalerweise streng reguliert wird und nur eine sehr ge-

ringe Streubreite zeigt.

Der Taurin - Plasmaspiegel stieg ebenfalls etwas an, obwohl diese Substanz nicht zugeführt wurde. Wahrscheinlich dürfte der Taurin-Schwefel aus zugeführtem Methionin-Schwefel stammen.

Die Phenylalanin - Konzentration stieg während der Infusion auf den 3-fachen Ausgangswert, kehrte danach aber ziemlich schnell zum Normalbereich zurück.

Die Überführung von Phenylalanin in Tyrosin scheint limitiert zu sein. Die Tyrosinkonzentration des Plasmas sank etwas unter den Normalwert. Offenbar wird bei Zufuhr der anderen Aminosäuren auch Tyrosin in größerer Menge benötigt.

Glycin, das in großer Menge zugeführt worden war, stieg im Durchschnitt während der Infusion auf mehr als das 8-fache, im Extremfall auf das 12-fache seines Ausgangswertes. Eine Stunde nach Beendigung der Infusion lag seine Konzentration immer noch um 150%, 3 Stunden nach Infusion noch um 50% über dem Normalwert. Obwohl Alanin und die methodisch schwer zu trennenden Aminosäuren Serin und Glutamin und Asparagin nicht zugeführt wurden, zeigten sie einen deutlichen Anstieg. Dieser war aber von einem ebenso schnellen Abfall gefolgt und ging bei Alanin bis unter den Ausgangswert. Da das in großer Menge zugeführte Glykokoll sicher zum Teil als Serin eliminiert wird (29), wäre die getrennte Beurteilung von Serin und Glutamin sehr aufschlußreich gewesen. Aus methodischen Gründen kann jedoch nicht entschieden werden, welche von beiden Säuren stärker angestiegen ist. Auch Prolin, α -Aminobuttersäure und Asparaginsäure, die ebenfalls nicht zugeführt wurden, zeigten einen leichten, kurzfristigen Anstieg. Die Konzentration von Glutaminsäure im Plasma blieb ziemlich konstant.

Von den basischen Aminosäuren zeigte das in großer Menge zugeführte Lysin einen hohen Anstieg. Der Lysin-spiegel erreichte erst 3 Stunden nach der Infusion wieder

Aminosäure	Nüchtern	Nach Beendigung der Infusion		
		sofort	nach 1 Std.	nach 3 Std.
Alanin	370,7 ± 63,5	601,2 ± 211,9	363,4 ± 94,2	300,7 ± 43,6
d-Aminobuttersäure	16,7 ± 14,4	24,6 ± 15,5	18,0 ± 11,9	14,4 ± 5,6
Arginin	134,0 ± 35,9	151,9 ± 40,6	122,3 ± 13,4	102,2 ± 16,8
Asparaginsäure	12,0 ± 5,5	19,0 ± 12,3	14,7 ± 4,9	10,7 ± 5,0
Cystin/Velin	257,4 ± 59,7	424,4 ± 122,1	309,0 ± 60,4	259,5 ± 44,7
Glutaminsäure	106,3 ± 32,3	117,8 ± 51,2	105,8 ± 39,9	108,4 ± 45,5
Glykokoll	254,0 ± 78,6	2117,4 ± 742,0	602,0 ± 106,7	385,0 ± 69,1
Histidin	118,2 ± 37,8	88,4 ± 18,8	106,6 ± 26,7	95,7 ± 35,0
Isoleucin	61,0 ± 14,3	69,4 ± 32,5	46,7 ± 23,9	38,1 ± 12,4
Leucin	107,4 ± 28,7	213,5 ± 84,3	125,7 ± 51,5	92,1 ± 28,7
Lysin	289,9 ± 81,3	616,5 ± 157,8	337,4 ± 57,4	297,1 ± 78,2
Methionin	18,9 ± 13,0	105,0 ± 39,8	59,1 ± 18,7	36,8 ± 16,8
Ornithin	69,8 ± 12,7	77,7 ± 17,8	69,2 ± 11,7	65,8 ± 19,6
Phenylalanin	48,0 ± 10,9	148,5 ± 46,2	89,8 ± 18,7	68,3 ± 9,2
Prolin	192,7 ± 33,9	279,2 ± 145,2	218,3 ± 66,9	192,3 ± 33,6
Ser/Glu-NH ₂ Asp-NH ₂	360,7 ± 89,5	704,1 ± 175,5	476,7 ± 100,0	399,9 ± 94,2
Taurin	45,2 ± 19,9	71,4 ± 33,9	46,6 ± 12,6	42,8 ± 12,4
Threonin	121,7 ± 57,4	298,2 ± 114,5	141,0 ± 49,9	112,9 ± 47,9
Tyrosin	52,5 ± 23,64	49,6 ± 20,0	52,7 ± 18,2	42,0 ± 11,3
Gesamt Aminostickstoff	2640	6180	3300	2650

Tab. 2) Mittelwerte in mmol/l und Standardabweichungen (+ δ) der Plasmakonzentration der verschiedenen Aminosäuren und des Gesamtaminostickstoffs vor (Spalte I), unmittelbar nach (Spalte II), 1 Std. nach (Spalte III) und 3 Std. nach (Spalte IV) der Infusion von 5 ml Aminosäurelösung A (= 0,25 g Aminosäuren) pro kg Körpergewicht bei sechs gesunden Versuchspersonen.

den Ausgangswert.

A r g i n i n ließ trotz beachtlicher Zufuhr nur einen geringen und kurzfristigen Anstieg erkennen. Bereits 1 Stunde nach Beendigung der Infusion lag der Argininwert unter dem Ausgangswert. Nach 3 Stunden war er noch weiter abgesunken.

Die Plasmakonzentration des mit der Infusion nicht zugeführten H i s t i d i n s war sowohl während als auch nach der Infusion deutlich abgesunken. Dies spricht dafür, daß ein Bedarf an dieser Aminosäure auftritt, eine ausreichende Neubildung dieser Aminosäure durch den Organismus während der Infusion ist anscheinend nicht möglich.

Die O r n i t h i n - Konzentration im Plasma zeigte keine wesentliche Veränderung.

Insgesamt ergibt sich aus der Betrachtung dieser Einzelergebnisse: Zwischen der zugeführten Menge der einzelnen Aminosäuren und der Größe ihres Anstiegs im Plasma besteht keine Proportionalität. Die in großer Menge zugeführten Aminosäuren Arginin und Isoleucin zeigten z.B. fast keinen Anstieg, während der Anstieg von Threonin und Lysin im Verhältnis zur zugeführten Menge überproportional groß erschien. Die Konzentration der nichtessentiellen Aminosäuren Serin, Glutamin, Prolin, Asparaginsäure, Alanin, Ornithin, α - Aminobuttersäure, und das Aminosäurespaltprodukt Taurin stieg an, obwohl diese Substanzen nicht zugeführt wurden. Besonders auffallend war dies bei Alanin, Serin, Glutamin und Prolin, deren Konzentration auf den doppelten Ausgangswert kletterte. Es ergibt sich daraus, daß ein erheblicher Teil der zugeführten Aminosäuren sofort in andere, nicht essentielle Aminosäuren umgewandelt wird. Der Aminosäureanstieg im Plasma ist relativ flüchtig. Bereits eine Stunde nach der Infusion ist die Plasmakonzentration aller Aminosäuren deutlich abgesunken, teilweise war der Ausgangswert wieder erreicht. Nach 3 Stunden war nur noch der Spiegel von Glycin, Methionin und Phenylalanin deutlich erhöht. Die Konzentration von Threonin, Alanin, Arginin, Isoleucin, Leucin, Tyrosin und Histidin lag dagegen signifikant unter dem Ausgangswert. Das Aminosäurespektrum zeigte während und kurz nach der Infusion erhebliche Verschiebungen. Gegenüber dem Normalverhalten wurde eine extrem

große Zunahme von Glycin und Methionin, daneben von Phenylalanin, Lysin und anderen Aminosäuren beobachtet. Die übrigen Aminosäuren waren demgegenüber relativ vermindert. Abb. 3 läßt dies deutlich erkennen. Erst 3 Stunden nach der Infusion bestanden wieder annähernd physiologische Verhältnisse.

II) Aminosäurelösung B

Die Infusion der von uns zusammengestellten Versuchslösung, die die Aminosäuren Alanin, Arginin, Asparagin, Cystin, Glutamin, Glutaminsäure, Glycin, Histidin, Isoleucin, Leucin, Lysin, Methionin, Ornithin, Phenylalanin, Prolin, Serin, Threonin, Tryptophan, Tyrosin und Valin sowie Taurin enthielt, führte zu einem ziemlich gleichmäßigen Anstieg sämtlicher Plasmasäuren. Dabei wurde die physiologische Relation der einzelnen Aminosäuren zueinander weitgehend gewahrt. Der Gesamtaminostickstoff erhöhte sich vorübergehend von 2,96 mMol auf 5,02 mMol, d.h., auf etwa 180% seines Ausgangswertes. Bereits 1 Stunde nach Beendigung der Infusion war der Ausgangswert wieder erreicht. Nach 3 Stunden wurde er von einigen Substanzen deutlich unterschritten. Der Ammoniakwert im Plasma stieg während der Infusion vorübergehend etwas an, die Höhe des Anstieges und der zeitliche Verlauf waren aber so wechselnd, daß sich keine statistische Signifikanz ergab. Der Harnstoff im Blut zeigte auch bei diesem Kollektiv keinen signifikanten Anstieg. Im einzelnen wurden folgende Veränderungen beobachtet (Vergl. dazu Abb. 2a-e und Tab. 4).

I s o l e u c i n zeigte trotz geringer Zufuhr einen höheren Anstieg als nach Infusion der Lösung A. Es fiel ebenso wie **L e u c i n**, das einen deutlichen Anstieg gezeigt hatte, nach Beendigung der Infusion unter den Ausgangswert.

Obwohl **T h r e o n i n** in größeren Mengen zugeführt worden war, zeigte es nach einem geringen und flüchtigen Anstieg einen starken Abfall unter normale Werte.

Auch die beiden aus methodischen Gründen nicht zu trennenden Aminosäuren Cystin und Valin zeigten trotz erheblich größerer Zufuhr einen relativ geringen Anstieg.

Bei **P h e n y l a l a n i n**, das in etwa ebenso großer Menge zugeführt wurde, wie in der anderen Versuchsreihe, wurde

ein ebenso großer Anstieg und ein prompter Abfall beobachtet. Drei Stunden nach der Infusion war der Ausgangswert wieder erreicht.

T y r o s i n , das wegen seiner schlechten Löslichkeit nur in geringer Menge zugeführt werden konnte, zeigte nach einem geringen und flüchtigen Anstieg einen leichten Abfall.

G l y c i n wurde in wesentlich geringerer Menge zugeführt als bei dem Vergleichskollektiv. Es zeigte nur einen geringen und flüchtigen Anstieg, der von einem schnellen Abfall bis unter den Ausgangswert bereits nach einer Stunde gefolgt war.

A l a n i n zeigte das gleiche Verhalten wie Glycin. Trotz seiner hohen Zufuhr kam es nur zu einem geringen und sehr flüchtigen Anstieg im Blut.

Auch die mit unserer Methode nicht exakt trennbaren Aminosäuren S e r i n , G l u t a m i n , und A s p a r a g i n ließen trotz enorm großer Zufuhr nur einen relativ geringen Anstieg erkennen, der von einem Abfall unter den Ausgangswert gefolgt war. Wahrscheinlich werden diese Aminosäuren im Stoffwechsel schnell verbraucht.

Auch die G l u t a m i n s ä u r e - Konzentration stieg nur wenig an und kehrte bald zur Norm zurück.

P r o l i n zeigte einen erheblichen Anstieg, der von einem schnellen Abfall gefolgt war.

α - A m i n o b u t t e r s ä u r e war aus preislichen Gründen nicht in unserer Lösung vorhanden. Trotzdem kam es zu einem größeren Anstieg als im Vergleichskollektiv. Das Maximum dieses Anstiegs zeigte aber eine deutliche Verzögerung und war erst eine Stunde nach der Infusion erkennbar. Offenbar wird α -Aminobuttersäure aus anderen Stoffen nicht so schnell gebildet wie z.B. Alanin, das im Vergleichskollektiv nicht zugeführt worden war, aber dennoch einen sofortigen Anstieg gezeigt hatte.

Auffallend war das Verhalten der basischen Aminosäuren. Sowohl L y s i n , das nur in wenig geringerer Menge als bei dem Vergleichskollektiv zugeführt worden war, zeigte gegenüber diesem einen deutlich geringeren Anstieg, seine Konzentration blieb stets im physiologischen Bereich. Danach

scheint Lysin besser utlisiert zu werden, wenn es in l-Form und unter Wahrung der physiologischen Relationen zugeführt wird. Arginin zeigte sogar trotz erheblich höherer Zufuhr einen geringeren Anstieg und danach ein viel stärkeres Absinken als das Vergleichskollektiv. Drei Stunden nach Beendigung der Infusion lag seine Konzentration deutlich unter dem Ausgangswert. Histidin zeigte das gleiche Verhalten trotz enorm großer Zufuhr. Auch die Ornithin-Konzentration stieg nur kurzfristig etwas an und sank dann unter den Ausgangswert. Offenbar werden die basischen Aminosäuren, und zwar sowohl essentielle als auch nichtessentielle nach der Infusion der Versuchslösung noch stärker benötigt, als sie zugeführt oder nachgebildet werden können.

Aus der Betrachtung der Einzelwerte ergibt sich:

Nach Infusion der Lösung B entspricht die Größe des Anstieges der einzelnen Aminosäuren und Plasma etwa der zugeführten Menge. Nur bei Isoleucin und Arginin wurde ein wesentlich geringerer Anstieg beobachtet, als er der Zufuhr entsprochen hätte. Bei Taurin war der Anstieg im Verhältnis zur zugeführten Menge überproportional groß. Die physiologische Relation der einzelnen Aminosäuren zueinander bleibt auch während der Infusion weitgehendst gewahrt (Abb. 3b). Der Gesamtammoniakstickstoff steigt trotz etwa gleich großer Aminosäurezufuhr wesentlich weniger an, als beim Vergleichskollektiv (Abb. 3b). Fast sämtliche Einzelamino-säuren erreichten bereits eine Stunde nach Infusion ihre Ausgangswerte. Drei Stunden nach Beendigung der Infusion lag der Gesamtstickstoff und die Konzentration von Alanin, Asparaginsäure, Glutamin, Glutaminsäure, Glycin, Histidin, Isoleucin, Ornithin, Threonin und Tyrosin deutlich unter dem Ausgangswert. Dies spricht für eine erhebliche Stimulierung der Aminosäureutilisation, die zu einem Mehrbedarf an diesen Aminosäuren führt. Der Ammoniakwert im Plasma stieg während der Infusion nicht wesentlich an, auch der Harnstoffwert blieb gleich.

Abb. 2

Verhalten des Plasmaspiegels der verschiedenen Aminosäuren nach der Infusion von Lösung A (linke Seite der Abb.) und nach der Infusion von Lösung B (rechte Seite der Abb.). Alle Aminosäuren sind im gleichen Maßstab gezeichnet. Konzentrationsangaben einheitlich in Mol/l. Die im Durchschnitt pro Versuchsperson zugeführte Menge der einzelnen Substanzen wurde als Zahlenwert in mg angegeben. Der grau getönte Bereich gibt die normale Schwankungsbreite der Nüchternwerte gesunder Versuchspersonen an. (Bereich aller von uns auch für andere Fragestellungen untersuchter gesunder Versuchspersonen). Die Kurve gibt die Mittelwerte des untersuchten Kollektivs, die senkrechten Striche geben die Standardabweichungen an.

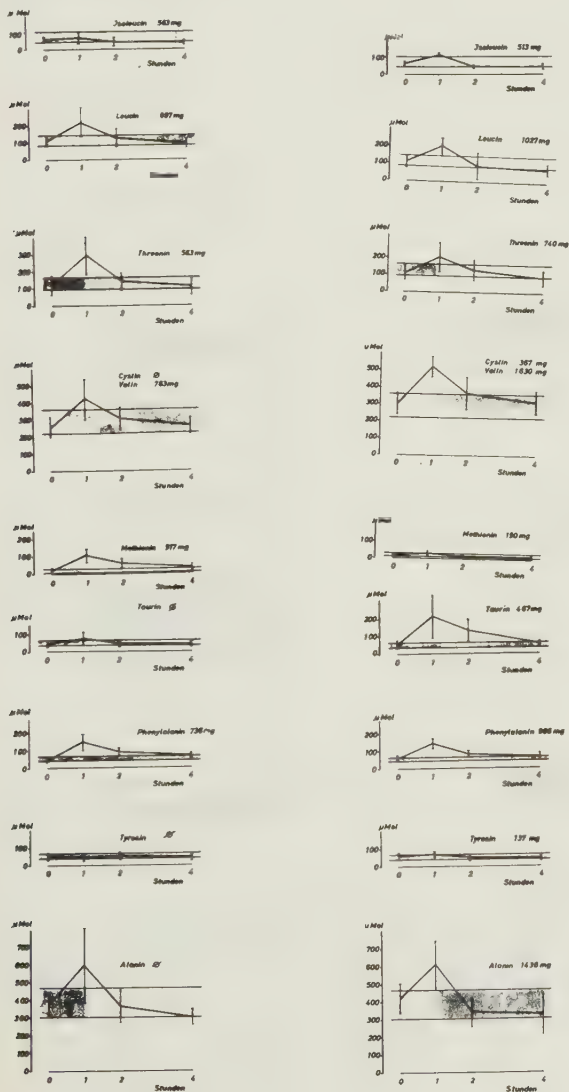


Abb. 2 Fortsetzung

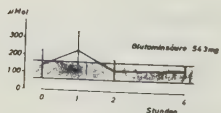
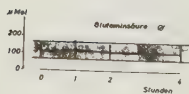
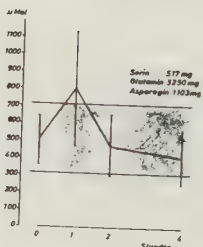
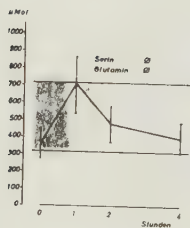
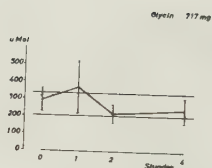
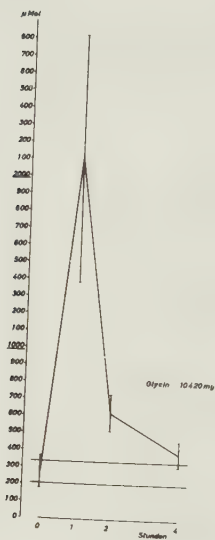
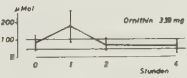
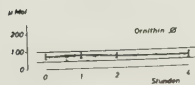
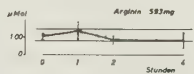
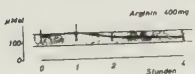
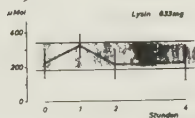
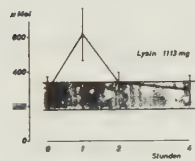
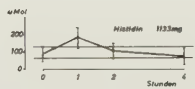
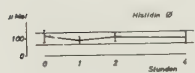
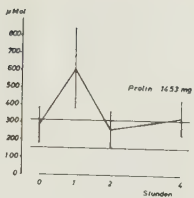
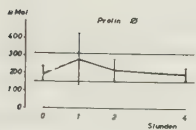


Abb. 2 Fortsetzung



III) Sorbitlösung:

Um auszuschließen, daß bereits die Verabreichung des als Zusatz zur Aminosäurelösung verwendeten Sorbits oder der infundierten Flüssigkeitsmenge zu Veränderungen der Konzentration einzelner Plasmaamino-säuren führt, wurden in Kontrolluntersuchungen eine 10%ige Sorbitlösung infundiert. Auf Wiedergabe der Einzelergebnisse kann verzichtet werden, denn in keinem Falle wurde im Verlauf der Untersuchungen eine signifikante Zu- oder Abnahme der Konzentration einzelner Aminosäuren oder des Gesamtaminostickstoffes beobachtet.

D i s k u s s i o n : =====

Die Auswirkung einer Aminosäure-Infusion auf den Spiegel der einzelnen freien Plasmaamino-säuren wurde bisher nicht systematisch untersucht. Eine Klärung schien um so dringlicher, als Aminosäurelösungen in steigendem Maße für therapeutische Zwecke Verwendung finden (2). Die Zusammensetzung dieser von verschiedenen Herstellerfirmen in den Handel gebrachten Lösungen schwankt in weiten Grenzen. Es sollte daher geprüft werden, welche Unterschiede zwischen verschieden zusammengesetzten Lösungen in ihrem Verhalten bestehen. Wir verglichen zunächst eine handelsübliche Lösung, die die essentiellen Aminosäuren in dl-Form zusammen mit einer großen Menge Glycin enthielt, mit einer von uns zusammengestellten Lösung, in der alle im Plasma vorhandenen Aminosäuren in l-Form unter Wahrung ihrer physiologischen Relationen enthalten sind.

Zunächst ist bemerkenswert, daß die nach dem physiologischen Aminosäuremuster zusammengestellte Lösung ausgezeichnet verträglich ist. Um einen möglichst physiologischen Anstieg im Plasma zu erhalten, wurde eine relativ geringe Aminosäuremenge zugeführt, weniger als bei einer normalen Mahlzeit. Trotzdem stieg der Spiegel des Gesamtaminostickstoffes und fast alle Einzelamino-säuren wesentlich stärker an, als bei früheren peroralen Proteinbelastungen mit 3 - 4fach größerer Aminosäuremenge. Dies hebt die Bedeutung der normalen enteralen Verdauung sowie der Leber als zentraler Regulations-stätte des Aminosäurestoffwechsels eindeutig hervor und zeigt,

daß auch eine vorsichtige Infusionstherapie mit einer gut verträglichen Lösung den physiologischen Verhältnissen der normalen Nahrungsaufnahme nicht entspricht. Der freie Gesamtaminostickstoff stieg nach Infusion unserer Lösung jedoch wesentlich weniger an und kehrte schneller zur Norm zurück, als nach Infusion der handelsüblichen Lösung. Die Einzelaminosäuren zeigten das gleiche Verhalten. Da auch die während und nach der Aminosäureinfusion zu beobachtende Aminosäureacidurie bei der neuen Lösung deutlich geringer war, ist mit einer schnelleren und besseren Utilisation zu rechnen. Die Konzentration des nicht utilisierbaren, unserer Lösung zu Vergleichszwecken in geringer Menge zugesetzten Aminosäurespaltproduktes Taurin, stieg dagegen ungewöhnlich stark an und blieb über die ganze Versuchsdauer hinweg deutlich erhöht. Während das Aminosäuremuster des Blutes nach Infusion der handelsüblichen Lösung sehr stark verschoben wurde, blieben die physiologischen Relationen der verschiedenen Plasmaaminosäuren nach Zufuhr unserer Versuchslösung untereinander gewahrt. Dies bedeutet eine Angleichung an die physiologische Nahrungsaufnahme. Die Aminosäuren der Nahrungsproteine werden nämlich bereits im Darm bis zum 10-fachen ihrer Konzentration durch endogene, hauptsächlich aus Verdauungssekreten stammenden Aminosäuren verdünnt (3). Dieser große und wie ein Puffer wirkende Aminosäurepool im Darmlumen gestattet eine langsame Resorption aller Aminosäuren im physiologischen Verhältnis und verhindert auch bei Zufuhr eines einseitig zusammengesetzten Nahrungsproteins stärkere Imbalancen der Plasmaaminosäuren, zumindest im akuten Versuch. Bei parenteraler Zufuhr wurde dies bisher nicht berücksichtigt. Das gleichzeitige Vorhandensein aller essentiellen und nichtessentiellen l-Aminosäuren in ausreichender Konzentration und unter Wahrung ihrer physiologischen Relationen ist für die Proteinsynthese unbedingt erforderlich (3, 9, 12, 13, 19, 28, 52, 59, 68). Außerdem wirkt die gleichzeitige Zufuhr aller Aminosäuren kalorien sparend. Dem Organismus wird die mit der Bildung fehlender Aminosäuren verbundene Stoffwechselarbeit abgenommen. Bei Ernährungsversuchen mit einseitig aus essentiellen Aminosäuren zusammengesetzter Nahrung steigt dagegen der Kalorien-

bedarf sofort erheblich an (49, 52).

Einige Stunden nach Infusion unserer Lösung wurde ein Absinken der Konzentration einzelner wichtiger Aminosäuren unter den Ausgangswert beobachtet. Mehrere Aminosäuren sanken zwar bereits nach der Infusion der handelsüblichen Lösung ab. Nach Infusion unserer Versuchslösung war dies aber viel ausgeprägter der Fall, betraf eine Reihe zusätzlicher Aminosäuren und wirkte sich auch auf den Gesamtaminostickstoff aus. Wir glauben, daß auch dies für eine stärkere Stimulierung des Aminosäureumsatzes, bzw. der Aminosäureutilisation spricht. Die Möglichkeit, daß lediglich die Aminosäureaufnahme in die Zelle stimuliert wird, muß allerdings offen bleiben. Auch die Ursache dieses Effektes, der der reaktiven Hypoglycämie nach einer Glucose-Infusion entspricht, bedarf weiterer Untersuchungen. Es wäre zu diskutieren, ob eine Aminosäureinfusion auch zur Ausschüttung eines entsprechenden in den Aminosäurestoffwechsel eingreifenden Hormones führt. Bisher war nur bekannt, daß eine extrem große Zufuhr einer einzelnen Aminosäure zu einem kompensatorischen Abfall anderer Aminosäuren führen kann (20).

Die verschiedenen Aminosäuren zeigten hierbei übrigens kein einheitliches Verhalten. Dies war zu erwarten, da die Umsatzrate der einzelnen Substanzen und die Bedürfnisse der Zelle an diesen sicher verschieden sind. Nach Infusion der Lösung A scheint uns insbesondere die sehr lange dauernde Erhöhung des Methioninspiegels beachtenswert. Der Organismus ist für einen Methioninanstieg ja sehr empfindlich (3, 21). In Lösung B hätte die Methioninmenge dagegen ohne Gefahr für die Plasmahomöostase erhöht werden können. Da der Methionin-gehalt dieser Lösung auch bei Berücksichtigung der gleichzeitig zugeführten Cystinmenge etwas niedrig ist, wäre dies sicher von Vorteil. Die starke und lange anhaltende Glykokollerhöhung nach Infusion von Lösung A ist verständlich, da hier das 5-fache der Menge zugeführt wurde, die normalerweise vom Körper pro Stunde umgesetzt wird (44, 67).

Bei der Zusammenstellung neuer Lösungen sollte man solche Unterschiede berücksichtigen. Ein gleichbleibendes, den physiologischen Verhältnissen entsprechendes Aminosäuremuster

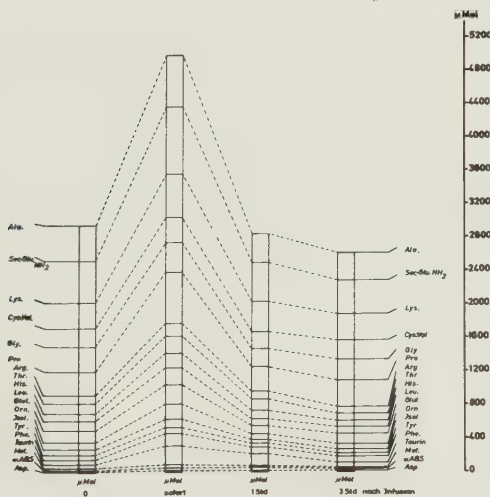
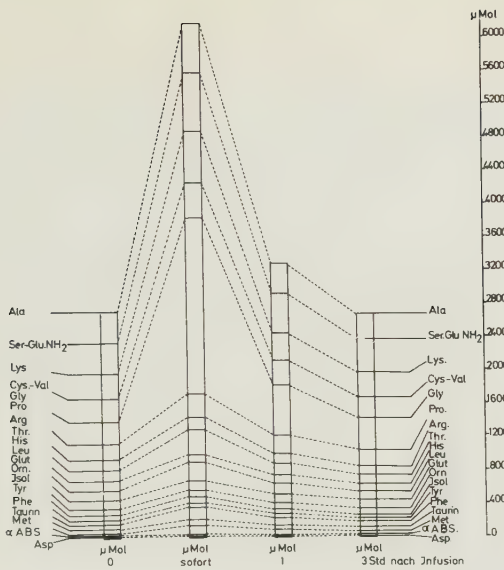


Abb.3 a.u.b. Gesamtaminostickstoff u. Einzelaminosäuren in $\mu\text{Mol/l}$ Plasma vor, unmittelbar nach, 1 u. 3 Std. nach der Infusion zweier Aminosäurelösungen. Linke Bildhälfte Lösung A, rechte Bildhälfte Lösung B. Trotz gleich großer Zufuhr nach Infusion der Lösung B geringerer u. gleichmäßiger Anstieg unter Wahrung physiologischer Relationen zwischen den Einzelaminosäuren.

beweist am sichersten, daß eine Infusionslösung gut ausbalanciert und damit optimal nutzbar ist. Man wird sich daher neben dem Nüchternspiegel der verschiedenen Plasma-aminosäuren auch nach der beobachteten Umsatzrate der Substanzen im Organismus richten müssen. Substanzen, die sehr schnell verschwinden oder deren Spiegel übermäßig stark absinkt, sollten in relativ größerer Menge gegeben werden, als Substanzen, deren Spiegel längere Zeit erhöht bleibt. Auf Grund dieser Erfahrungen haben wir eine neue Lösung mit erheblich modifiziertem Aminosäuremuster zusammengestellt. Aus den bereits in der Einleitung genannten Gründen halten wir dies an der Erfahrung orientierte schrittweise Vorgehen für besser, als die ungeprüfte Zugrundelegung theoretischer, unter ganz anderen Bedingungen ermittelter "Bedarfsminima" essentieller Aminosäuren. Unsere Versuche haben gezeigt, daß diese zum Teil bereits während der Infusion in andere Stoffe übergehen. Dies macht die Orientierung an irgendwelchen "Bedarfsminima" aber sehr schwierig.

Abschließend sei darauf hingewiesen, daß unsere Ergebnisse alle an gesunden und ausreichend peroral ernährten Versuchspersonen gewonnen wurden. Bei Patienten mit darniederliegendem Stoffwechsel mögen wesentlich andere Verhältnisse herrschen, vor allem dann, wenn die Infusion die einzige Stickstoffquelle darstellt. Vielleicht ist die Zusammenstellung einer für alle Patienten gleich gut verträglichen und utilisierbaren Aminosäurelösung nicht möglich, sondern man wird verschieden zusammengesetzte Lösungen für verschiedene Indikationsbereiche bevorzugen.

Z u s a m m e n f a s s u n g :

1. Bei gesunden Versuchspersonen wurden zwei verschiedene Aminosäureinfusionslösungen geprüft. Eine handelsübliche Lösung enthielt nur die essentiellen Aminosäuren in dl-Form in einer am Bedarfsminimum nach ROSE orientierten Menge und daneben eine größere Menge Glykokoll. In einer von uns zusammengestellten Aminosäurelösung gleichen Aminosäuregehaltes waren alle physiologischen Aminosäuren in l-Form und in der gleichen Relation vorhanden, in der sie im Plasma vorkommen.

2. Die Konzentration der einzelnen freien Plasmaamino-säuren wurde vor, sofort nach sowie 1 Stunde und 3 Stunden nach der Infusion mittels Ionenaustauscherchromatographie quantitativ bestimmt.

3. Die Versuchslösung war klinisch ausgezeichnet verträglich. Alle Plasmaamino-säuren zeigten einen ziemlich gleichmäßigen Konzentrationsanstieg unter weitgehender Wahrung ihrer gegenseitigen physiologischen Relationen. Aminosäureimbalancen wurden dadurch vermieden. Nach Infusion der handelsüblichen Lösung war der Anstieg der einzelnen Aminosäuren sehr unterschiedlich. Dadurch wurde das natürliche Aminosäuremuster des Plasmas erheblich verändert. Der Gesamtaminostickstoff stieg nach Infusion der Versuchslösung weniger stark an, als nach Infusion der handelsüblichen Lösung.

4. Mehrere Stunden nach der Infusion sank die Konzentration vieler Aminosäuren unter ihren Ausgangswert. Dies spricht für eine stärkere Stimulierung der Aminosäureutilisation.

5. Bei der Zusammenstellung neuer Infusionslösungen sollte man sich weniger an theoretischen "Bedarfsminima" als an beobachteten Stoffwechselveränderungen orientieren und dabei auch feine Unterschiede im Verhalten der einzelnen Substanzen berücksichtigen.

L i t e r a t u r

- (1) Bansi, H. W., P. Jürgens, G. Müller u. M. Rostin: Der Stoffwechsel bei intravenöser Applikation von Nährlösungen, insbes. synthetisch zusammengestellten Aminosäurelösungen. Klin. Wschr. 42, 332 (1964).-
- (2) Becker, H. M.: Aminosäurelösungen in der Chirurgie. Chirurg. 36, 53 (1965).-
- (3) Christensen, H. N.: Free amino acids and peptides in tissues. In H. N. Munro and J. B. Allison, Mammalian protein metabolism. New York and London: Academic Press 1964.-
- (4) Christensen, H.N. and J. A. Streicher: Association between rapid growth and elevated cell concentration of amino acids. J. biol. Chem. 175, 95 (1948).-
- (5) Christensen, H. N.; J. A. Streicher and R. L. Elbinger: J. biol. Chem. 172, 15 (1948).-
- (6) Clark, H. E., S. P. Yang, W. Walton and E. T. Mertz: Amino acids requirements of men and women. II. Relation of lysine requirements to sex body size, basal calorie expenditure and creatine excretion. J. Nutr. 71, 229 (1960).-
- (7) Doolan, P. D., H. A. Harper, N. E. Hutchin and E. L. Alpen: The renal response to amino acid loading. J. Clin Invest. 35, 888 (1956).-
- (8) Doolan, P. D., H. A. Harper, N. E. Hutchin and W. W. Shreeve: Renal clearance of eighteen individual amino acids in human subjects. J. Clin. Invest. 34, 1247 (1955).-
- (9) Elman, R.: Time factor in retention of nitrogen after intravenous injection of a mixture of amino acids Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 40, 484 (1939).-
- (10) Elvrhjem, C. A. and V. A. Krehl: Rev. Nutr. Res. 16,69 (1955) Zit. nach A. E. Harper (23).-
- (11) Fahey, J. L.: Toxicity and blood ammonia rise resulting from intravenous amino acid administration in man. The protective effect of L-arginine. J. clin. Invest. 36 1647 (1957).-
- (12) Geiger, E.: Experiments with delayed supplementation of incomplete amino acid mixtures. J.Nutr. 34, 97 (1947).-
- (13) Geiger, E.: The role of the time factor in feeding supplementary proteins. J. Nutr. 36, 813 (1948).-

- (14) Gerok, W.: Quantitative Bestimmung der Aminosäuren im Serum bei Erkrankungen der Leber. Dtsch. med. Wschr. 88, 1108 (1963). -
- (15) Gessert, C. F. and P.H. Phillips: Adverse effects of some amino acid supplements in low protein diets for growing dogs. J. Nutr. 58, 423 (1956). -
- (16) Griem, W. u. K. Lang: Versuche zur parenteralen Ernährung Aminosäure-Sorbitlösungen. Klin. Wschr. 38, 336,95 (1960). -
- (17) Harper, H.E.: Balance and imbalance of amino acids. Ann. N.Y.Acad. Sci. 69, 1025 (1958). -
- (18) Harper H.E.: Amino acid toxicities and imbalances. In H.N. Munro and J.B. Allison, Mammalian protein metabolism. vol. II, p. 87 New York: Acedemie Press 1964. -
- (19) Harper H.E. and U.S. Kumpta: Amino acid balance and protein requirement. Fed. Proc. 18, 1136 (1959). -
- (20) Hier, S.W.: Influence of ingestion of single amino acids on the blood level of free amino acid. J. biol. Chem. 171, 813 (1947). -
- (21) Kamin, H. and P. Handler: Effect of single amino acids upon excretion of other amino acids. Amer. J. Physiol. 164, 654 (1951). -
- (22) Klavins, J.V., and J.L. Peacocke: Pathology of amino acid excess. III Effects of administration of excessive amounts of sulphur containing amino acids: Methionine with equimolar of glycine and arginine. Brit. J. exp. Path. 45, 533 (1964)
- (23) Knauff, H.G., P. Dieterle u. H. Zickgraf: Quantitative Bestimmung von 21 freien Plasmaamino-säuren bei gesunden Versuchspersonen. Hoppe-Sylers Z. physiol. Chem. 316, 186 (1959). -
- (24) Knauff, H.G. u. P. Schabert: Zur quantitativen Aminosäurebestimmung in Körperflüssigkeiten u. Organextrakten nach Elutions chromatographie an Ionenaustauschersäulen mit automatischer Registrierung der Ergebnisse. Klin. Wschr. 38, 1206 (1960). -
- (25) Knauff, H.G., D. Seybold u. A. Kanfers: Freie Plasmaamino-säuren und Blutammoniak nach oraler Proteinzufuhr. Untersuchungen bei Gesunden und bei Patienten mit Leberzirrhose. Klin. Wschr. 43, 382 (1965) . -
- (26) Knauff, H.G., D. Seybold und B. Miller: die freien Plasmaamino-säuren bei Leberzirrhose u. Hepatitis. Klin. Wschr. 42, 326 (1964). -

- (27) Knauff, H.G., D. Seybold u. H.W. Raub: Freie Aminosäuren u. Blutammoniak bei Patienten mit Leberzirrhose u. Hepatitis nach therapeutischer Zufuhr von Cholinphospholipiden. Z. Gastroenterol 3, 81 (1965). -
- (28) Kofranyi, E. u. H. Müller-Wecker: Der Einfluß des nicht-essentiellen Stickstoffs auf die biologische Wertigkeit von Proteinen u. die Wertigkeit von Kartoffelproteinen. Hoppe - Seylers Z. physiol. Chem. 325, 60 (1961). -
- (29) Krebs, H.A.: The metabolism of amino acids. In: H.N. Munro and J.A. Allison, Mammalian protein metabolism. vol. I, p. 125f. New York: Academic Press 1964. -
- (30) Lang, K.: Biochemie der Ernährung. Darmstadt: Dr. Dietrich Steinkopff 1957. -
- (31) Lang, K.: Ernährungsphysiologische Grundlagen der parenteralen Ernährung. In: Parenterale u. Sondenernährung. 9. Symposium 1962. Wiss. Veröff. DGE. Darmstadt: Dr. Dietrich Steinkopff 1963. -
- (32) Lang, K. u. Kieckebusch: Untersuchung zur Aminosäureimbilanz. Klin. Wschr. 35, 905 (1957). -
- (33) Leverton, R.M., M.R. Gram, E. Brovosky, M. Chaloupka, A. Mitchell and N. Johnson: The quantitative amino acid requirements of young women. II. Valine. J. Nutr. 58, 83 (1956).
- (34) Leverton, R.M., M.R. Gram, M. Chaloupka, E. Brovosky, and A. Mitchell: The quantitative amino acid requirements of young women. I. Threonine. J. Nutr. 58, 59 (1956). -
- (35) Leverton, R.M., J. Ellison, N. Johnson, J. Pazur, F. Schmidt and D. Geschwender: The quantitative amino acid requirements of young women. II. Leucine. J. Nutr. 58, 355 (1956). -
- (36) Leverton, R.M., N. Johnson, J. Pazur und J. Ellison: The quantitative amino acid requirements of young women. III. Tryptophan. J. Nutr. 58, 219 (1956). -
- (37) Leverton, R.M., N. Johnson, J. Ellison, D. Geschwender, and F. Schmidt: The quantitative amino acid requirements of young women. IV. Phenylalanine, with and without tyrosine, J. Nutr. 58, 341 (1956). -
- (38) Mitchell H.H. and R.J. Block: Some relationship between

the amino acid contents of proteins and their nutritive values for the rat. J. biol. Chem. 163, 599 (1946). -

(39) Morrison, M.A. and A.E. Harper: Amino acid balance and imbalance. IV. Specificity of threonine in producing an imbalance in diets deficient in niacin and tryptophan. J. Nutr. 71, 296 (1960).-

(40) Müller, G.P. Trapp, H.W. Bansi u. M. Rostin: Verwertung intravenös applizierter Aminosäuregemische, Klin. Wschr. 40, 436 (1962). -

(41) Moore, S., D.H. Spackman and W.H. Stein: Chromatography of amino acids on sulfonated polystyrene resins. An improved system. Analyt. Chem. 30, 1185 (1956). -

(42) Nakagawa, I.T. Takahashi, and Zuzuki: Amino acid requirements of children. J. Nutr. 71, 177 (1960). -

(43) Nasset, E.S.: Role of the digestion system in protein metabolism. Fed. Proc. 24, 953 (1965). -

(44) Nyhan, W.L., and B. Childs: Hyperglycinämie. V. miscible pool and turnover rate of glycine and the formation of serine. J. clin. Invest 43, 2404 (1964). -

(45) Oetliker, O.u.H. Käser: Das Aminosäurespektrum im Urin vor und nach der peroralen Belastung mit einem neuen Aminosäuregemisch bei gesunden Kindern. Schweiz. med. Wschr. 92, 1000 (1962).-

(46) Oser, B.L.: Method for integrating essential amino acid content in nutritional evaluation of protein. J. Amer.diet.Ass. 27, 396 (1951). -

(47) Oxender, D.L. and H.N. Christensen: Evidence for two types of mediation of neutral amino acid transport in Ehrlich cells. Nature (Lond.) 197, 765 (1963). -

(48) Rechcigl jr., M., J.K. Loosli and H.H. Williams: d-amino acids as a source of non-specific nitrogen for growth of rats. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y) 104, 447 (1960). -

(49) Rose, W.C.: The nutritive significance of the amino acids. Physiol. Rev. 18, 109 (1938). -

(50) Rose, W.C.: The amino acid requirements of man. Fed. Proc. 8, 546 (1949). -

- (51) Rose, W.C., C.H. Eades, and W.J. Coon: The amino acid requirement of man XII. The leucini and isoleucini requirement. J. biol. Chem. 216, 225 (1955).-
- (52) Rose, W.C., W.J. Coon and J.F. Lambert: The amino acid requirements of man. IV. The role of the caloric intake. J. biol. Chem. 210, 331 (1954).-
- (53) Rose, W.C., R.L. Wixom, H.B. Lockhart and G.F. Lambert: The amino acid requirements of man. XV. The valine requirements: Summary and final observations. J. biol. Chem. 217, 987 (1955).-
- (54) Schain, R.J., J.H. Copenhaver and J.M. Carven: Inhibition of phenylalanine of the entry of 5-hydroxy-tryptophan-1-C¹⁴ into cerebrospinal fluid. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 118, 184 (1965).-
- (55) Seligson, D. and K. Hirahara: The measurement of ammonia in whole blood, erythrocytes and plasma. J. Lab. clin. Med. 49, 962 (1957).-
- (56) Sidransky, H. and T. Buba: J. Nutr. 70, 463 (1960).-
- (57) Sidransky, H. and M. Rechcigl jr. J. Nutr. 78, 269 (1962).-
- (58) Snyderman, S.E.; L.E. Holt jr., J. Dances, E. Roitman, A. Boyer and M.E. Balis: "Unessential" nitrogen: A limiting factor for human growth. J. Nutr. 78, 57 (1962).-
- (59) Snyderman, S.E., P.H. Prose and L.E. Holt jr.: Histidine, an essential amino acid for the infant. J. Dis. Child. 98, 459 (1959).-
- (60) Spackman, D.H., W.H. Stein and S. Moore: Automatic recording apparatuses for use in the chromatography of amino acids. Analyt. Chem. 30, 1190 (1958).-
- (61) Stein, W.H. and S. Moore: The free amino acid of human blood plasma. J. biol. Chem. 211, 915 (1954).-
- (62) Swendseid, M.D. and M. Dunn: Amino acid requirements of young women based on nitrogen balance data. II. Studies on isoleucine and on minimum amounts of the eight essential amino acids fed simultaneously. J. Nutr. 58, 507 (1956).-
- (63) Swendseid, M.E., W. H. Griffith and S.G. Tuttle: The effect of a low protein diet on the ration of essential to non essential amino acids in blood plasma. Metabolism. 12, 96 (1963).-
- (64) Swendseid, M.E., C.L. Harris and S.G. Tuttle: The effect of sources of nonessential nitrogen on nitrogen balance in young adults. J. Nutr. 71, 105 (1960).-
- (65) Swendseid, M.D., I. Williams and M.S. Dunn: Amino acid requirements of young women based on nitrogen balance

data. I. The sulphur-Containing amino acids. J.Nutr.

58, 495 (1956).-

(66) Tallen, H.H., S. Moore and W.H. Stein: Studies on the free amino acids and related compounds in the tissues of the cat.

J. biol. Chem. 211, 927 (1954).-

(67) Watts, R.W.E. and J.C. Crashall: The first glycine metabolic pool in man. Biochem. J. 73, 2777 (1957).-

(68) Wissle, R.W., L.E. Frazier and R.E. Stayton: Influence of time of ingestion of essential amino acids upon maintenance of nitrogen balance. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 72, 589 (1948).-

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren
und Dozenten:

in Marburg:

Prof. Petry, Prof. Niessing, Prof. Walcher,
Prof. Dimroth, Prof. Pirson, Prof. Seidel,
Prof. Heuser, Prof. Jahnke, Prof. Vogt,
Prof. Rollhäuser, Prof. Hensel, Prof. Bücher,
Prof. Mahr, Prof. Schwaiger, Prof. Bock,
Prof. Huber, Prof. Schölmerich, Prof. Schmid,
Prof. Würterle, Prof. Müller, Prof. Gross,
Prof. Prinz, Prof. du Mesnil, Prof. Linneweh,
Prof. Lang, Prof. Hamm, Prof. Streicher,
Prof. Hartmann, Prof. Neubauer, Prof. Beckmann,
Prof. Meier, Prof. v. Manger-König, Prof. Gedigk,
Prof. Straub, Prof. Braun-Falko, Prof. Förster,
Prof. Jacob,

in Wien:

Prof. Fallinger, Prof. Kunz, Prof. Braitenberg,
Prof. Kundratitz, Prof. Gitsch, Prof. Ullik,
Prof. Novotny, Prof. Chiari

L e b e n s l a u f

Am 27. 10. 1935 wurde ich, Frithjof Henner Drücke, als Sohn des Zahnarztes Dr. Franz Heinrich Drücke und seiner Ehefrau Liesel, geb. Diehl, in Kirchhain geboren.

Von 1942 bis 1947 besuchte ich die Volksschule in Kirchhain.

1957 legte ich die Reifeprüfung am Realgymnasium Steinmühle in Cappel bei Marburg ab. In dem selben Jahr begann ich mit meinem Medizinstudium an der Philipps - Universität in Marburg, dort machte ich im Jahr 1960 mein Physikum. Während der klinischen Semester studierte ich in Wien und Marburg. In Marburg beendete ich am 28. 9. 1964 das Staatsexamen.

Während meiner Medizinalassistentenzeit war ich zunächst 10 Monate an der Medizinischen Universitätsklinik und anschließend 4 Monate an der Universitäts - Frauenklinik in Marburg tätig. Die chirurgische Ausbildungszeit verbrachte ich am Kreiskrankenhaus in Alsfeld. Seit dem 1. 3. 1967 bin ich als Assistenzarzt auf einer inneren Abteilung in Donaueschingen tätig.

